

**Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling**

**Untersuchungen zum Hormon- und Lipoproteinstatus
bei Diabetes mellitus in Abhängigkeit von der Qualität
der Stoffwechseleinstellung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

**vorgelegt von
Matthias Herz
aus Essen**

1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

Untersuchungen zum Hormon- und Lipoproteinstatus
bei Diabetes mellitus in Abhängigkeit von der
Qualität der Stoffwechseleinstellung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von
Matthias Herz
aus
Essen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Priv.-Doz. Dr. D. Sailer

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.1984

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1.0 Einleitung	1
2.0 Patienten und Methodik	3
2.1 Blutchemische Analytik	4
2.2 statistische Auswertungsverfahren	4
3.0 Ergebnisse	5
3.1 Blutzucker	5
3.2 Körpergewicht	5
3.3 Cortisol	6
3.4 Prolaktin	6
3.5 HGH	6
3.6 Schilddrüsenhormone	7
3.7 Lipidstatus	7
4.0 Diskussion	8
5.0 Zusammenfassung	10
6.0 Tabellen	12
7.0 Abbildungen	19
8.0 Literatur	22
9.0 Danksagung	
10.0 Lebenslauf	

1.0 Einleitung

Die Aufgabe des Insulins im Stoffwechsel ist mehrfach: Neben dem blutzuckersenkenden Effekt durch den intrazellulären Glukoseinflux werden weitere wesentliche metabolische Vorgänge insulinabhängig gesteuert. So ist z.B. die Zellpermeabilität für Aminosäuren und Fettsäuren in den insulinsensitiven Organen erhöht, zudem werden die Schlüsselenzyme der Glykolyse stimuliert, und die Glykogensyntheserate wird gesteigert. Im Fettstoffwechsel wird durch Insulin die Lipolyse gehemmt und die Lipogenese gefördert. Durch den insulinabhängigen intrazellulären Aminosäureinflux wird ein anaboler Proteinmetabolismus induziert (24).

Cortisol als wichtigster Vertreter der Glukokortikoide fördert die Glukoneogenese aus glukoplastischen Aminosäuren und führt somit zur Eiweißkatabolie mit konsekutiver Erhöhung der Blutglukose. Daneben mobilisiert Cortisol die Lipolyse, und die Glukoseverwertung in der Muskelzelle wird vermindert, was bei gleichzeitig bestehendem Insulinmangel zu einer weiteren Verschlechterung der Glukosehomöostase führt (33,46).

Das Wachstumshormon besitzt einen blutzuckersenkenden Früheffekt, hervorgerufen durch eine insulinotrope Wirkung auf den beta-Zellapparat sowie einen insulinantagonistischen Späteffekt (23). Letzterer erklärt sich durch eine Herabsetzung der Glukoseeinschleusung in die Zelle; der so induzierte Blutzuckeranstieg stimuliert die Insulinsekretion bei gleichzeitiger Verschlechterung der Wirksamkeit in der Peripherie. Eine ständige Stimulierung der beta-Zellen durch erhöhte Wachstumshormonspiegel kann zur Erschöpfung des Inselapparates führen. Der insulinantagonistische Effekt steht somit im Vordergrund, welcher durch Cortisol in vivo noch verstärkt wird (31). Körperliche Arbeit und Streß führen zu einem Anstieg



des Wachstumshormons im Plasma; insbesondere stimuliert bereits ein geringgradiger Abfall der Blutglukose die Sekretion von Wachstumshormon (6,26).

Prolaktin wird als diabetogenes Hormon angesehen. Im Tierversuch führen parenterale Prolaktingaben zu einer Hyperglykämie (34). Patienten mit Hyperprolaktinämie zeigen regelmäßig eine pathologische Glukosetoleranz (22).

Schilddrüsenhormone führen in physiologischen Konzentrationen zu einer anabolen Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechselsituation. Bei erhöhten Schilddrüsenhormonspiegeln zeigt sich allerdings eine Verminderung der Glukosetoleranz und eine Mobilisierung der Fettdepots (7). Der Blutzuckeranstieg erfolgt durch eine gesteigerte Kohlenhydratresorption, außerdem wird die Glykogenolyse und die Glukoneogenese angeregt (21).

Neben der Blutglukose ist der Lipidstatus ein wichtiger Parameter für die Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellaage, da das Hormon Insulin entscheidende Einflüsse auf den Fettmetabolismus aufweist.

Im Insulinmangel bewirkt die zunehmende Lipolyse einen Anstieg der freien Fettsäuren, welche der VLDL-Synthese in der Leber zugeführt werden (2). Außerdem ist im Insulinmangel eine verminderte Aufnahme von LDL in die peripheren Zellen möglich mit der Folge einer Hyperlipoproteinämie Typ II b nach FREDRICKSON (4). Aufgrund der Einschmelzung kommt es zu einer Aktivitätsabnahme der Lipoproteinlipase, so daß in der Folge die Chylomikronen verlangsamt abgebaut werden (3,42). Die hierdurch entstehende Hyperlipoproteinämie entspricht meist einem Typ IV, V oder II b nach FREDRICKSON. Dagegen liegt dem übergewichtigen Erwachsenenenddiabetes (Typ II b) eine Insulinresistenz der hypertrophierten Fettzellen mit konsekutiver Hyperinsulinämie zugrunde (30). Die hohen Insulinspiegel bewirken eine gesteigerte Triglyceridsynthese aus den zahlreich vorhandenen Fettsäuren und eine zuneh-

mende Abgabe von VLDL aus der Leber (16). Der Diabetes mellitus Typ II b hat also charakteristischerweise das Lipidmuster vom Typ IV nach FREDRICKSON.

Um den Fragen, die sich aus den unterschiedlichen Einwirkungen des Hormonhaushaltes und deren Auswirkungen - auch im Hinblick auf den Fettstoffwechsel - ergeben, haben wir Diabetiker, die wegen ihres schlecht eingestellten Blutzuckers hospitalisiert werden mußten, bei Aufnahme sowie nach Rekompensation untersucht.

2.0 Patienten und Methodik

In die Studie wurden insgesamt 26 Patienten mit Diabetes mellitus einbezogen, 11 der Probanden waren männlichen, 15 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 48 Jahre, der jüngste Patient war 19 Jahre, der älteste 79 Jahre alt. 6 Patienten waren auf orale Sulfonylharnstoffe eingestellt (2 Männer, 4 Frauen), 17 Patienten auf Insulin (7 Männer, 10 Frauen), 3 Patienten kamen zur Ersteinstellung (2 Männer, 1 Frau). Bei 13 Patienten fand sich ein Diabetes mellitus vom Typ I (7 Männer, 6 Frauen), bei 13 Patienten ein Diabetes mellitus von Typ II (4 Männer, 9 Frauen). Das durchschnittliche Gewicht beim Diabetes mellitus vom Typ I betrug $66,6 \pm 15,6$ kg bei einer mittleren Körpergröße von $168,9 \pm 4,8$ cm. Das durchschnittliche Körpergewicht beim Diabetes mellitus vom Typ II war $70,6 \pm 11,1$ kg bei einer mittleren Körpergröße von $162,2 \pm 7,6$ cm.

Diabetesdauer, Vortherapie, Körpergröße und Körpergewicht sowie weitere relevante persönliche Daten sind in Tab.1-3 zusammengefaßt.

Bei allen Patienten erfolgte die Hospitalisierung wegen ihrer schlechten Blutzucker-Einstellung. Bei ihnen wurde bei Aufnahme und am Tag der Entlassung die Quantifizierung folgender Parameter vorgenommen: Körpergewicht, Blutzucker-Tagesprofil (8 Uhr, 11 Uhr, 14 Uhr), Cortisol (8 Uhr, 18 Uhr), HGH (8 Uhr,

18 Uhr), Prolaktin, Schilddrüsenhormone (T3, T4, TSH), Triglyceride, Cholesterin, VLDL, LDL, HDL.

2.1 Blutchemische Analytik

Die Analyse des kapillären Blutzuckers wurde mit der Hexokinase-Methodik (Glucquant, Boehringer Mannheim) vorgenommen (36), wobei die Abnahme grundsätzlich am Ohrläppchen erfolgte.

Die Triglyceride wurden vollenzymatisch (8) und das Gesamtcholesterin mit CHOP-PAP-Methodik (40) unter Zuhilfenahme von Testpackungen der Fa. Boehringer Mannheim, bestimmt.

Die einzelnen Lipoproteine wurden mit der quantitativen Lipidelektrophorese nach Wieland und Seidel (45) bestimmt, bei der die einzelnen Lipidfraktionen (HDL, LDL, VLDL) nach selektiver Präzipitation mit Polyanionen und anschließender elektrophoretischer Trennung densitometrisch quantifiziert wurden.

Die HGH-Konzentration wurde durch Radioimmunoassay mit Testpackungen der Fa. CIS bestimmt (28,32), die Prolaktin-Konzentration durch Radioimmunoassay mit Testpackungen der Fa. Corning (9,18) quantifiziert.

Die T3-Konzentration wurde unter Zuhilfenahme des RIA-gnost-T3 Radioimmunbesteckes der Behringwerke (17,27), die T4-Konzentration mit dem RIA-gnost-T4 Radioimmunbesteck der Behringwerke (38) und die TSH-Konzentration mit dem RIA-gnost-hTSH-Besteck der Behringwerke analysiert (13).

2.2. Statistische Auswertungsverfahren

Zur statistischen Auswertung wurde zunächst mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung geprüft (11). Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurde das arithmetische Mittel, sonst der Median sowie die Standardabweichung bzw. das unterste und oberste Dezil herangezogen. Ob ein signifi-

kanter Unterschied zwischen den Parametern bei Aufnahme des Patienten in die Klinik und nach Rekompensation der diabetischen Stoffwechsellage vorlag, wurde mit dem t-Test nach Student bzw. Wilcoxon-Test für Paardifferenzen verifiziert. Zur Evaluierung eventuell vorhandener Beziehungen wurde eine einfache Korrelationsanalyse durchgeführt (35,44).

3.0 Ergebnisse

3.1 Blutzucker

Eine nicht tolerable Stoffwechsellage ($\text{MBG} > 200 \text{ mg/dl}$) fanden wir zu Beginn unserer Therapie bei 21 Patienten. 3 Patienten kamen wegen Erstmanifestation ihres Diabetes mellitus zur Neueinstellung, 2 von ihnen erhielten Insulin, ein Patient ein orales Sulfonylharnstoffpräparat. Von denen bei Aufnahme mit oralen Sulfonylharnstoffpräparaten behandelten Patienten mußten 3 auf Insulin umgestellt werden. Der durchschnittliche Aufenthalt in unserer Klinik betrug 16 ± 9 Tage. Zur Neueinstellung mit Insulinen wurde bevorzugt Leo Mixtard Nordisk^R verwendet, zur oralen Medikation das Sulfonylharnstoffpräparat Glibenclamid (Euglucon^R).

Das arithmetische Mittel der postprandialen Blutzuckerwerte (8 Uhr, 11 Uhr, 14 Uhr) reduzierte sich von 250 (155 - 343) mg/dl auf 154 ± 35 mg/dl nach Rekompensation ($p < 0,01$); bei der MAGE war keine signifikante Veränderung zu verzeichnen (65 (19-134) mg/dl vs. 72 ± 41 mg/dl). Wir konnten 20 Patienten mit guter Diabeteseinstellung ($\text{MBG} < 180 \text{ mg/dl}$) entlassen, davon 14 Patienten im normoglykämischen Bereich ($\text{MBG} < 160 \text{ mg/dl}$). Die einzelnen Ergebnisse sind in Tab. 4 - 5 zusammengefaßt.

3.2. Körpergewicht

Das mittlere Körpergewicht verringerte sich während unserer stationären Behandlung geringfügig von $69 \pm 13 \text{ kg}$ auf $68 \pm 13 \text{ kg}$ ($p < 0,05$). Bei Entlassung lag das Körpergewicht der Typ-I-Diabetiker 4,1 % unter dem Broca-Gewicht (vorher 3,3%),

während die Typ-II-Diabetiker zu diesem Zeitpunkt um 12.1 % (vorher 15,3 %) übergewichtig waren.

3.3. Cortisol

Die Blutentnahme für die Cortisol-Bestimmung erfolgte um 8 Uhr sowie um 18 Uhr. Zu Therapiebeginn war der Morgenwert bei 16 Patienten und der Abendwert bei 7 Patienten pathologisch erhöht (Cortisol 8 Uhr > 24 mcg/dl; Cortisol 18 Uhr > 14 mcg/dl), während nach Rekompensation nur noch 5 Patienten erhöhte Morgenwerte und ein Patient einen zu hohen Abendwert aufwies. Der mittlere Cortisol-Morgenwert fiel während der Therapie von $26,6 \pm 7,5$ mcg/dl auf $19,3$ ($14,6 - 33,6$) mcg/dl ($p < 0,01$), der mittlere Abendwert von $11,0 \pm 5,2$ mcg/dl auf $8,5 \pm 3,5$ mcg/dl ($p < 0,05$). Nach Blutzuckerrekompensation zeigten alle Patienten einen normalen Cortisol-Tagesrhythmus. Die einzelnen Werte finden sich in Tab. 6. Die Korrelationsanalyse erbrachte einen linearen Zusammenhang ($r = 0,4947$, $p < 0,05$) zwischen dem Cortisol-morgenwert und der mittleren Blutglukose beim Entlassungsstatus (Abb. 1).

3.4. Prolaktin

9 Patienten hatten bei Aufnahme, 5 bei Entlassung einen erhöhten Prolaktinwert (Prolaktin > 10 ng/ml). Dieser erniedrigte sich während des Klinikaufenthaltes im Mittel von $8,1 \pm 4,3$ ng/ml auf $7,3$ ($3,3 - 17,5$) ng/ml; der Wilcoxon-test für Paardifferenzen zeigte jedoch, daß diese Änderung nicht signifikant war (Tab. 7).

3.5. HGH

Die Blutentnahmen für die HGH-Bestimmungen wurden ebenfalls um 8.00 Uhr und um 18.00 Uhr vorgenommen. Da für Männer bzw. Frauen unterschiedliche Normbereiche gelten, haben wir entsprechend differenzierte Tests durchgeführt (Tab. 8).

Die Änderungen der HGH-Werte um 8.00 Uhr sowie um 18.00 Uhr während der Therapie zeigten keine statistische Relevanz. Da die Einzelwerte sehr heterogen waren, wurde die morgendliche und abendliche HGH-Konzentration gemittelt und zur weiteren statistischen Analyse herangezogen. Durch Korrelationsanalyse wurden folgende Beziehungen verifiziert:

Das arithmetische Mittel aus den HGH-Werten (Männer) um 8.00 Uhr und um 18.00 Uhr besitzt einen linearen Zusammenhang mit der mittleren Blutglukose desselben Tages (Abb.2, Abb.3); dies gilt für die Bestimmungen beim Aufnahmezustand ($r=0,637$, $p<0,05$), sowie beim Entlassungsstatus ($r=0,607$, $p<0,05$).

3.6. Schilddrüsenhormone

Ein Vergleich der Schilddrüsenhormone bei Aufnahme mit den Werten bei Entlassung zeigte mit dem t-Test nach Student bzw. Wilcoxon-Test für Paardifferenzen keine signifikanten Änderungen (Tab. 9).

3.7. Lipidstatus

Nach Rekompensation der diabetischen Stoffwechsellaage konnte die Zahl der Patienten mit pathologisch erhöhten Blutfetten deutlich verringert werden; bei Entlassung hatten nur noch 5 von vorher 14 Patienten erhöhte Triglyceride (>170 mg/dl), 4 von vorher 9 Patienten ein erhöhtes Cholesterin (>240 mg/dl), 5 von 9 Patienten ein erhöhtes LDL (>150 mg/dl) und 6 von vorher 13 Patienten ein erhöhtes VLDL (>15 mg/dl).

Während beim HDL keine signifikante Änderung auftrat, erniedrigten sich die Triglyceride durchschnittlich von 227 ± 147 mg/dl auf 104 ($69 - 243$) mg/dl ($p<0,01$), das Cholesterin von 210 ($168 - 306$) mg/dl auf 197 ± 49 mg/dl ($p<0,01$), das LDL von 134 ($106 - 229$) mg/dl auf 128 ($85 - 208$) mg/dl ($p<0,05$) und das VLDL von 17 ($8 - 52$) mg/dl auf 13 ($7 - 35$) mg/dl ($p<0,01$). Die Ergebnisse sind in Tab. 10 zusammengefaßt.

4.0 Diskussion

Wir untersuchten den Einfluß der Blutzucker-Rekompensation auf die Hormone Cortisol, HGH, Prolaktin, T3, T4 und TSH. Dabei konnten wir nachweisen, daß sich die unter schlechter Blutzuckereinstellung pathologisch erhöhte Cortisolkonzentration unter Normoglykämie normalisierte.

Die Ergebnisse anderer Autoren (37), wobei der dreitägige Einsatz des künstlichen Pankreas zur Normalisierung der Blutglukose auch einen deutlichen Einfluß auf das Hormonmuster hatte, stehen in gutem Einklang mit unserer Untersuchung; nach 3 Tagen am künstlichen Pankreas reduzierte sich der mittlere Cortisolwert um etwa 23 %; wir fanden nach unserer durchschnittlich zehntägigen Behandlung eine Abnahme des Cortisols im Mittel um 27 % morgens bzw. 23 % abends. Allerdings lagen dabei die Cortisol-Profile vor Therapiebeginn im Normbereich, während die Mehrzahl unserer Patienten bei Aufnahme pathologisch erhöhte Cortisolwerte aufwiesen.

Verschiedene Autoren (1, 6) beschrieben eine Zunahme der Cortisol-Sekretion im Insulinmangel, aber auch bei hypoglykämischen Reaktionen. Dies muß wohl als Ausdruck einer Streßreaktion angesehen werden. Das Absetzen der täglichen Insulininjektionen bei Typ-I-Diabetikern brachte nicht nur erhebliche Hyperglykämien, sondern auch einen Anstieg der Cortisol-Konzentration. Erniedrigte man dagegen den Blutzucker rasch von 200 mg/dl auf 100 mg/dl, so zeigte sich im Rahmen der hormonellen Gegenregulation ebenfalls eine Cortisolausschüttung.

Ursache der erhöhten Cortisolwerte beim dekompenzierten Diabetes mellitus scheint nicht nur die Hyperglykämie zu sein, sondern vielmehr die abnorme mittlere Schwankung der Blutzuckerwerte (MAGE); letzteren Zusammenhang konnten wir allerdings nicht nachweisen, da sich bei unseren Patienten die MAGE in Abhängigkeit vom Blutzucker-Tagesprofil kaum änderte.

Nur wenige Untersuchungen liegen über das Verhalten des Prolaktins beim Diabetes mellitus vor. Dabei wurde bislang davon ausgegangen, daß zwischen Diabetikern und gesunden Kontrollpersonen kein Unterschied besteht (15). Auch unsere Untersuchung konnte keinen nachweisbaren Einfluß auf das Prolaktin verifizieren.

Verschiedene Untersuchungen (37, 39) belegen, daß das Wachstumshormon bei Diabetikern eindeutig höher liegt als bei gesunden Probanden. Insbesondere bei neu entdeckten, nicht vorbehandelten Diabetikern war ein derartiges HGH-Verhalten erkennbar; im Rahmen der Insulintherapie konnte der Wachstumshormonspiegel gesenkt werden (14). In einer weiteren Studie hatte die Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage sogar eine Normalisierung der HGH-Werte zufolge (43). Im Widerspruch hierzu sind Aussagen, daß beim jahrelang behandelten Diabetes mellitus das Wachstumshormon von der Einstellungsqualität unabhängig sei (19); nach einer dreitägigen Normalisierung am künstlichen Pankreas war eine Reduktion des Wachstumshormons statistisch nicht erkennbar (37). Unsere Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen mittlerer Blutglukose und dem mittleren HGH-Wert, allerdings nur für männliche Diabetiker. Einen HGH-Abfall nach Rekompensation konnten wir nicht nachweisen; ursächlich könnten hierfür das inhomogene Patientenkollektiv sowie die kurze Halbwertszeit des HGH und andere streßorische Einflüsse sein. Zur weiteren Abklärung wäre eine kontinuierliche Messung des Wachstumshormons erforderlich.

Die Häufigkeit der Koinzidenz von Erkrankungen der Schilddrüse und dem Diabetes mellitus ist mit 2,7 % der Fälle nicht wesentlich höher als die Spontanhäufigkeit des Diabetes mellitus (29). Vor kurzem konnte eine Korrelation zwischen Hyperglykämie und dem Schilddrüsenhormon T3 nachgewiesen werden: bei hohen Blutzuckerwerten fanden sich erniedrigte T3-Spiegel; das Schilddrüsenhormon normalisierte sich wieder nach Rekompensation der diabetischen Stoffwechsellage (20). Die T3-Konzentration unserer Patienten

lag im unteren Normbereich; nach Behandlung erhöhte sich dieser Hormonwert geringfügig, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Störungen im Lipidstoffwechsel als Folge eines dekompensierten Diabetes mellitus sind allgemein bekannt. Durch eine gute Einstellung des Diabetes mellitus konnte regelmäßig eine Normalisierung der Blutfette erzielt werden (5, 41). In einer weiteren Untersuchung (25) sank die Triglyceridkonzentration nach Rekompensation schlecht eingestellter Diabetiker, ebenso kam es zu einem Abfall der VLDL und LDL, während der HDL-Spiegel zunahm. Wir konnten eine statistisch gesicherte Abhängigkeit der HDL-Konzentration von der Blutzuckereinstellung nicht verifizieren; Triglyceride, Cholesterin, VLDL und HDL erniedrigten sich während unserer Behandlung.

Somit zeigte sich, daß durch die Normalisierung der Blutglukose wesentliche metabolische Effekte ausgelöst werden, die sich vorrangig im Lipidstatus und teilweise auch im Hormonhaushalt widerspiegelten.

5.0 Zusammenfassung

Bei insgesamt 26 Patienten (11 Männer, 15 Frauen) mit Diabetes mellitus, die zur Neueinstellung hospitalisiert werden mußten, wurden Hormonanalysen (Cortisoltagessrhythmus, HGH, Prolaktin, T3, T4, TSH) bei stationärer Aufnahme und nach Rekompensation der diabetischen Stoffwechsellage vorgenommen und das Verhalten der einzelnen Lipoproteine untersucht.

Mit der Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage kam es auch zu einem Abfall der bei Aufnahme erhöhten Cortisolwerte. Bei allen Patienten stellte sich nun ein physiologischer Tagesrhythmus ein. Ein linearer Zusammenhang zwischen dem Cortisolmorgenwert und der mittleren Blutglukose war beim Entlassungsstatus nachweisbar. Für Männer konnte zusätzlich eine lineare Beziehung zwischen dem mittleren Blutzucker und der HGH-Konzentration nachgewiesen werden.

Alle anderen hormonanalytischen Untersuchungen zeigten keine Veränderungen.

Bei den Lipoproteinen normalisierten sich die Triglyceride, das Gesamtcholesterin, das VLDL- und das LDL-Cholesterin; das HDL-Cholesterin blieb unbeeinflusst.

6.0 Tabellen

Tab. 1

Alter, Körpergröße, Körpergewicht bei Aufnahme sowie bei Entlassung, Diabetes-Dauer, Diabetes-Typ, Vorbehandlung und Dauer des stationären Aufenthaltes bei den männlichen Patienten (n=11, angegeben ist $\bar{x} \pm s$)

	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht b.A. (kg)	Gewicht b.E. (kg)	Diabetes- Dauer (Jahre)	Typ	Vorbe- hand- lung	Aufent- halt (Tage)
G.A.	40	176	68,6	68,5	1	II	SH	22
K.A.	69	171	76,3	77,2	20	II	I	8
G.E.	69	173	78,7	78,2	16	II	I	10
E.E.	45	159	54,4	54,9	6	II	I	12
H.K.	19	167	52,4	52,6	15	I	I	6
T.M.	29	172	58,0	56,8	--	I	-	20
W.P.	31	179	64,5	63,5	9	I	I	11
K.P.	31	176	111,7	107,9	--	I	-	22
J.R.	34	172	62,0	61,8	1	I	SH	26
E.S.	41	166	57,0	56,0	7	I	I	17
R.L.	38	168	73,8	70,2	13	I	I	51
	40,5 $\pm 15,7$	170,1 $\pm 5,6$	68,9 $\pm 16,8$	68,0 $\pm 15,9$	8,0 $\pm 7,2$	I :n=7 II:n=4	I :n=7 SH:n=2	18,6 $\pm 12,6$

b. A.: bei Aufnahme
b. E.: bei Entlassung
SH: oraler Sulfonylharnstoff
I: Insulin

Tab. 2

Alter, Körpergröße, Körpergewicht bei Aufnahme sowie bei Entlassung, Diabetes-Dauer, Diabetes-Typ, Vorbehandlung und Dauer des stationären Aufenthaltes bei den weiblichen Patienten (n=15, angegeben ist $\bar{x} \pm s$)

	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht b.A. (kg)	Gewicht b.E. (kg)	Diabetes- Dauer (Jahre)	Typ	Vorbe- hand- lung	Aufent- halt (Tage)
A.C.	21	170	67,6	68,1	5	I	I	21
B.D.	73	162	86,0	85,1	31	II	I	15
H.F.	57	161	71,0	69,8	3	II	I	12
M.J.	73	152	72,3	70,8	1	II	SH	6
B.K.	70	157	72,2	72,5	13	II	I	9
M.M.	77	161	58,2	58,5	15	II	SH	15
R.M.	32	174	55,9	54,1	8	I	I	10
E.M.	28	168	59,1	60,0	26	I	I	27
T.P.	66	158	67,8	68,3	36	I	I	12
H.R.	30	165	75,0	75,2	3	I	I	15
E.S.	79	159	67,3	66,9	2	II	SH	18
A.S.	49	149	49,0	48,5	1	II	SH	9
I.W.	48	163	89,0	85,4	--	II	--	14
M.W.	60	160	71,9	69,0	15	II	I	15
I.W.	41	167	68,7	68,6	27	I	I	12
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	I :n=6 II:n=9	I :n=10 SH:n= 4	14,0 +5,2

b.A.: bei Aufnahme
b.E.: bei Entlassung
SH: oraler Sulfonylharnstoff
I: Insulin

Tab. 3

Alter, Körpergröße, Körpergewicht bei Aufnahme sowie bei Entlassung, Diabetes-Dauer und Dauer des stationären Aufenthaltes (n = 26, angegeben ist $\bar{x} \pm s$)

Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht b.A. (kg)	Gewicht b.E. (kg)	Diabetes- Dauer (Jahre)	Aufent- halt (Tage)
48,1	165,6	68,8	68,0	10,5	16,0
$\pm 18,9$	$\pm 7,6$	$\pm 13,2$	$\pm 12,5$	$\pm 10,4$	$\pm 9,2$

b. A.: bei Aufnahme
b. E.: bei Entlassung

Tab. 4

Verhalten von MBG und MAGE bei Aufnahme und nach Rekompensation der diabetischen Stoffwechsellaage (n = 26, angegeben ist $\bar{x} \pm s$ bzw. der Median und das unterste und oberste Dezil)

Parameter	vor Behandlung	nach Behandlung	P
MBG (mg/dl)	250 (155-343) *	154 $\pm$ 35	p < 0,01
MAGE (mg/dl)	65 (19-134) *	72 $\pm$ 41	n.s.

* nicht normalverteilt nach dem Kolmogoroff-Smirnow-Test

Tab. 5

Einstellungsqualität der Diabetiker (n = 26)

Einstellungsqualität	Anzahl der Patienten vor Behandlung	Anzahl der Patienten nach Behandlung
gut ¹⁾	3	20
tolerabel ²⁾	2	4
intolerabel ³⁾	21	2

1) MBG < 180 mg/dl

2) MBG zwischen 181 mg/dl und 200 mg/dl

3) MBG > 200 mg/dl

Tab. 6

Verhalten von Cortisol bei Aufnahme und nach Rekompensation der diabetischen Stoffwechsellage (n = 26, angegeben ist $\bar{x} \pm s$ bzw. der Median und das unterste und oberste Dezil)

Cortisol	vor Behandlung	nach Behandlung	P
08 h (mcg/dl)	26,6 $\pm$ 7,5	19,3 (14,6-33,6)*	p < 0,01
18 h (mcg/dl)	11,0 $\pm$ 5,2	8,5 $\pm$ 3,5	p < 0,05

* nicht normalverteilt nach dem Kolmogoroff-Smirnow-Test

Tab. 7

Verhalten von Prolaktin bei Aufnahme und nach Rekompensation der diabetischen Stoffwechsellage (n = 26, angegeben ist $\bar{x} \pm s$ bzw. der Median und das unterste und oberste Dezil)

Prolaktin	vor Behandlung	nach Behandlung	P
(ng / ml)	8,1 $\pm$ 4,3	7,3 (3,7-17,5)*	n.s.

* nicht normalverteilt nach dem Kolmogoroff-Smirnow-Test

Tab. 8

Verhalten von HGH bei Aufnahme und nach Rekompensation der diabetischen Stoffwechsellaage (angegeben ist $\bar{x} \pm s$ bzw. der Median und das unterste und oberste Dezil)

HGH-MW	vor Behandlung	nach Behandlung	P
Männer, n=11 (ng/ml)	2,1 $\pm$ 1,7	4,3 $\pm$ 3,4	n.s.
Frauen, n=15 (ng/ml)	1,8 (0,9-6,1)*	2,1 $\pm$ 1,4	n.s.

* nicht normalverteilt nach dem Kolmogoroff-Smirnow-Test

Tab. 9

Verhalten von T3, T4 und TSH bei Aufnahme und nach Rekompensation der diabetischen Stoffwechsellaage (n = 26, angegeben ist $\bar{x} \pm s$ bzw. der Median und das unterste und oberste Dezil)

Parameter	vor Behandlung	nach Behandlung	P
T3 ng/dl)	94,8 $\pm$ 22,5	100,6 $\pm$ 25,5	n.s.
T4 (mcg/dl)	7,2 $\pm$ 1,5	6,8 $\pm$ 1,4	n.s.
TSH (μ U/ml)	1,9 (1,0-3,0)*	1,9 (0,5-3,3)*	n.s.

* nicht normalverteilt nach dem Kolmogoroff-Smirnow-Test

Tab. 10

Verhalten von Triglyceriden, Cholesterin, VLDL, LDL und HDL bei Aufnahme und nach Rekompensation der diabetischen Stoffwechsellaage (n = 26, angegeben ist $\bar{x} \pm s$ bzw. der Median und das unterste und oberste Dezil)

Parameter		vor Behandlung	nach Behandlung	P
TG	(mg/dl)	227 $\pm$ 147	104 (69-243) *	p < 0,01
Chol.	(mg/dl)	210 168-306) *	197 $\pm$ 49	p < 0,01
VLDL	(mg/dl)	17 (8-52) *	13 (7-35) *	p < 0,01
LDL	(mg/dl)	134 (106-229) *	128 (85-208) *	p < 0,05
HDL	(mg/dl)	49 $\pm$ 23	44 $\pm$ 14	n.s.

* nicht normalverteilt nach dem Kolmogoroff-Smirnow-Test

7.0 Abbildungen

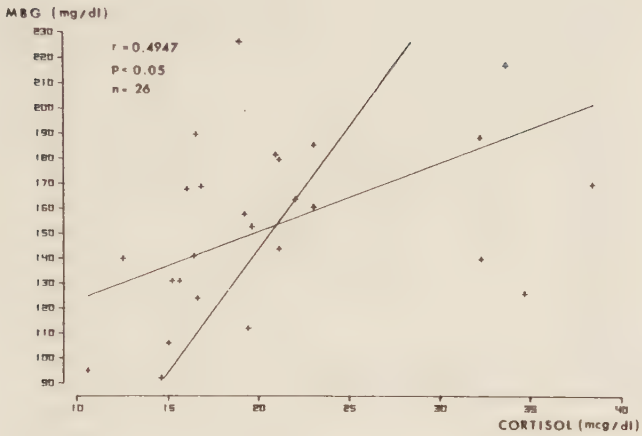


Abb. 1 Beziehung zwischen dem Cortisolmorgenwert und der MBG beim Entlassungsstatus

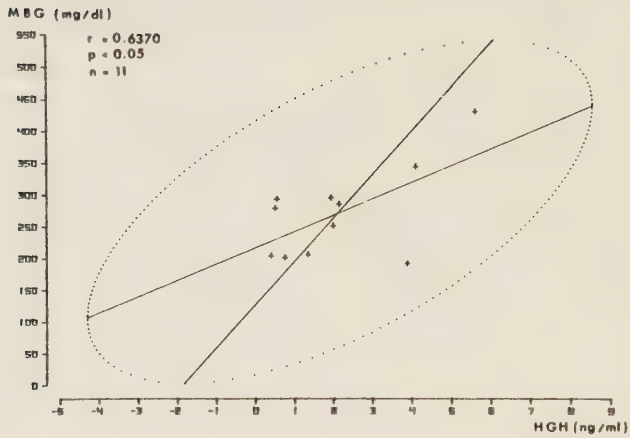


Abb. 2 Beziehung zwischen der gemittelten HGH-Konzentration und der MBG beim Aufnahmezustand der männlichen Patienten

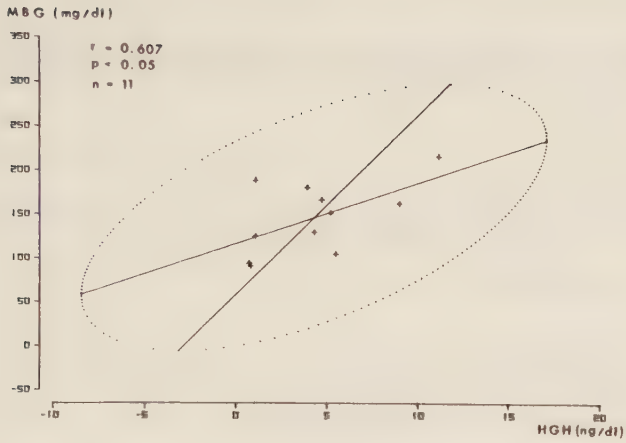


Abb. 3 Beziehung zwischen der gemittelten HGH-Konzentration und der MBG beim Entlassungsstatus der männlichen Patienten

8.0

L i t e r a t u r

1. Alberti, K.G.M.N., N.J. Christensen, J. Iversen,
H. Orskov:

Role of glucagon and other hormones in development of
diabetic ketoacidosis.

Lancet I (1975), 1307
2. Assmann. G.:

Zur Diagnostik der Hyperlipidämien.

Med. Welt 28 (1977), 1356
3. Borensztain, J., D.R. Samols, A.H. Rubinstein:

Effects of insulin on lipoprotein lipase activity in the
rat heart and adipose tissue.

Am. J. Physiol. 223 (1972), 1271
4. Brown, M.S., P.T.Kovanen, J.L. Goldstein:

Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors.

Science 212 (1981), 628
5. Calvert, G.D.T., T. Mannik, J.J. Graham, P.H. Wise,
R.A. Yates:

Effects of therapy on plasma-high-density-lipoprotein-
cholesterol concentration in diabetes mellitus.

Lancet II (1978), 66
6. DeFonzo, R.A., R. Hendler, N. Christensen:

Stimulation of counterregulatory hormonal response in
diabetic man by fall in glucose concentration.

Diabetes 29 (1980), 125
7. Dieterle, P., P.C. Scriba:

Die Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone.
In: Handbuch der Inneren Medizin
Bd. VII/2 A, Diabetes mellitus A, 5. Auflage
K. Oberdisse (Hrsg.)
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1975), 439

8. Eggstein, M., E. Kuhlmann:
Triglyceride und Glycerin.
In: Bergmeyer, H.U. (Hrsg.)
Methoden der enzymatischen Analyse. Bd. II, 2. Auflage
Verlag Chemie, Weinheim (1970), 1765
9. Farmer, R.W., C.E. Pierce:
Plasma cortisol determination: radioimmunoassay and
competitive protein binding compared.
Clin. Chem. 20 (1974), 411
10. Gaines Das, R.E., P.M. Cotes:
Definition of the international unit, report of
collaborative study and comparison of estimates
of human prolactin made in various laboratories.
J. Endocrinol. 80 (1979), 157
11. Graf, U., H.J. Henning:
Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1969)
12. Guyda, H., P. Hwang, H. Friesen:
Immunologic evidence for monkey and human prolactin.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32 (1971), 120
13. Hall, R.:
The immunoassay of thyroid-stimulating hormone and
its clinical applications.
Clin. Endocrinol. 1 (1972), 115
14. Hansen, Aa.P., K. Johansen:
Diurnal patterns of blood glucose, serum free acids,
insulin, glucagon, and growth hormone in normals and
juvenile diabetics.
Diabetologia 6 (1970), 27

15. Hanssen, K.F., S.E. Christensen, Aa.P. Hansen,
K. Lundbæk, P.A. Torjesen, J. Weeke:
Plasma prolactin in juvenile diabetics.
Diabetologia 15 (1978), 369
16. Harper, A.H., G. Löffler, P.E. Petrides, L. Weiss:
Physiologische Chemie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1975), 321
17. Hübner, M., R.-D. Hesch:
Radioimmunoassay for triiodothyronine in human serum.
Acta Endocrinol. 72 (1973), 464
18. Jaffe, B.M., H.R. Behrman:
Hormone radioimmunoassay.
Academic Press, New York (1974)
19. Johansen, K., Aa.P. Hansen:
Diurnal serum growth hormone levels in poorly and
well controlled juvenile diabetics.
Diabetes 20 (1971), 239
20. Kabadi, U.M., B.N. Premachandra, M. Maayan:
Low serum 3,5,3' - Triiodothyronine (T3) and raised
3,3', 5' - Triiodothyronine (reverse T3 or RT3) in
diabetes mellitus - normalization on improvement in
hyperglycemia.
Acta Diabetol. Lat. 19 (1982), 233
21. Labhart, A.:
Endokrine Erkrankungen, Diabetes mellitus und
verminderte Glukosetoleranz.
Pharmakotherapie 3 (1980), 85

22. Landgraf, R., M.M.C. Leurs, A. Weissman, R. Hörl,
K. von Werder, P.C. Scriba:

Prolactin: A diabetogenic hormone.

Diabetologia 13 (1977), 99

23. Liebermeister, H.:

Die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und
Diabetes mellitus im Tierversuch.

In: Handbuch der Inneren Medizin

Bd. VII/2 A, Diabetes mellitus A, 5. Auflage

K. Oberdisse (Hrsg.)

Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1975), 401

24. Löffler, G., L. Weiss:

Die Stoffwechselwirkungen des Insulins.

In: Handbuch der Inneren Medizin

Bd. VII/2 A, Diabetes mellitus A, 5. Auflage

K. Oberdisse (Hrsg.)

Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1975), 249

25. Lopes-Virella, M.F., H.J. Wohltmann, C.B. Loadholt,
M.G. Buse:

Plasma lipids and lipoproteins in young insulin-
dependent diabetic patients -
relationship with control.

Diabetologia 21 (1981), 216

26. Luft, R., E. Cerasi, L.L. Madison, U.S. von Euler,
L. Della.Casa, A. Roovete:

Effect of a small decrease in blood glucose on plasma
growth hormone and urinary excretion of catecholamines
in man.

Lancet II (1966), 254

27. Meinhold, H., K.W. Wenzel:

Zur Methodik der direkten radioimmunologischen
Bestimmungen von Trijodthyronin im Serum.

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12 (1974), 477

28. Molinatti, G.M.:
Radioimmunoassay of human growth hormone.
J. Nucl. Bio. Med. 13 (1969), 26
29. Oberdisse, K., E. Klein:
Die Krankheiten der Schilddrüse.
Thieme, Stuttgart (1967)
30. Olefskiy, J.M.:
Insulin resistance and insulin action: an in vitro
and in vivo perspective.
Diabetes 30 (1981), 148
31. Park, C.R., H.E. Morgan, M.J. Henderson, D.M. Regen,
E. Cadenas, R.L. Post:
The regulation of glucose uptake in muscle as studied
in the perfused rat heart.
Recent Progr. Horm. Res. 17 (1961), 493
32. Peake, G.T., J. Morris, M.T. Buckman:
Growth hormone.
In: Methods of hormone radioimmunoassay.
B.M. Jaffe, H.R. Behrman (eds.)
Academic Press, New York (1979), 223
33. Randle, P.J., H.F. Morgan:
Regulation of glucose uptake by muscle.
Vitam.Horm. 20 (1962), 199
34. Rathgeb. I., B. Winkler, R. Steele, M. Altszuler:
Effect of prolactin administration on glucose
metabolism and insulin levels in the dog.
Endocrinology 88 (1971), 718

35. Sachs, L.:

Statistische Auswertungsmethoden.

3. Auflage

Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1972)

36. Schmidt, F.H.:

Encymatic determination of glucose and fructose simultaneously.

Klin. Wschr. 39 (1961), 1244

37. Schock, A., M. Schultz, W. Kerner, V. Maier, E.F. Pfeiffer:

The effects of three days of blood glucose normalization by means of an "Arteficial endocrine pankreas" on the concentration of growth hormone, glucagon and cortisol in juvenile diabetics.

Horm. Metab. Res. 8 (Suppl.), (1979), 93

38. Seth, J., F.J. Rutherford, I. McKenzie:

Solid - phase radioimmunoassay of thyroxin in untreated serum.

Clin. Chem. 21 (1975), 1406

39. Speroni, G., G.P. Ceda, L. Capretti, G. Valenti:

Clonidine and GH secretion in insulin dependent diabetics (IDD).

Horm. Metab. Res. 15 (1983), 46

40. Stähler, F.:

A practical encymatic cholesterol determination.

Med. Lab. 30 (1977), 29

41. Tamborlane, W.V., R.S. Sherwin, M. Genel, P. Felig:
Restoration of normal lipid and amino acid metabolism
in diabetic patients treated with a portable insulin-
infusion pump.
Lancet I (1979), 1258
42. Taskinen, M.-R., E.A. Nikkilä:
Lipoprotein lipase activity of adipose tissue and
skeletal muscle in insulin-deficient human diabetes.
Diabetologia 17 (1977), 351
43. Vigneri, R., S. Squatrito, V. Pezzino, S. Filetti,
S. Branca, P. Polosa:
Growth hormone levels in diabetes - correlation with
the clinical control of the disease.
Diabetes 25 (1976), 167
44. Weber, E.:
Grundriß der Biologischen Statistik.
6. Auflage
Fischer, Stuttgart (1967)
45. Wieland, H., D. Seidel:
Fortschritte in der Analytik des Lipoproteinmusters.
Inn. Med. 5 (1978), 290
46. Zimmermann, H.:
Die Wirkung der Corticosteroide auf den Kohlenhydrat-
stoffwechsel.
In: Handbuch der Inneren Medizin.
Bd. VII/2 A, Diabetes mellitus A, 5. Auflage
K. Oberdisse (Hrsg.)
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1975), 473

Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Sailer, Leiter der Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung in der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. L. Demling, Direktor der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich recht herzlich für die Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Ich, Matthias Herz, wurde am 10. April 1956 als Sohn des Diplom-Ingenieurs Karl Joachim Herz und seiner Gattin Ruth Herz, geb. Schneider, in Essen geboren.

1963 zogen wir nach Hirschaid bei Bamberg in Oberfranken um. Dort besuchte ich die Volksschule, später das Dietzenhofer-Gymnasium in Bamberg, an dem ich im Juni 1977 das Abitur bestand.

Anschließend studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen Humanmedizin.

Im Oktober 1983 bestand ich die Ärztliche Prüfung.

Am 2.11.1983 wurde mit die Approbation als Arzt erteilt.

